

OTITA MEDIE – O REEVALUARE A DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTULUI ÎN PREZENT

Prof. Dr. Valeriu Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. V. Gomoiu“, București

REZUMAT

Schimbarea sensibilității agenților patogeni bacterieni otogeni este numai unul dintre aspectele conceptelor în desfășurare privind patogeneză, imunoprofilaxia, farmacodinamia și sechelele otitei medii acute, care aduce noi date pentru obținerea unei evoluții de succes. Ghidul 2004 al Academiei Americane de Pediatrie pentru tratamentul otitei medii acute prezintă o perspectivă care propune o regândire a utilizării terapiei antimicrobiene în scopul prevenirii în continuare a creșterii rezistenței bacteriene pentru agenții otopatogeni. Scopul articolului este de a prezenta progresele în diagnosticul, tratamentul, prevenirea și „managementul“ sechelelor în cadrul unor strategii care optimizează rezultatele în otita medie acută și limitează în continuare apariția de otopatogeni rezistenți.

Cuvinte cheie: otita medie; reevaluarea diagnosticului și tratamentului; copil

ABSTRACT

Otitis media: re-evaluation of diagnosis and treatment in present

The changing susceptibility of bacterial otopathogens is only one aspect of the evolving concepts regarding pathogenesis, immunoprophylaxis, pharmacodynamics, and sequelae of acute otitis media that mandates new insights for achieving a successful outcome. 2004 guidelines by the American Academy of Pediatrics for the treatment of acute otitis media provide one perspective that proposes a rethinking of the routine use of antimicrobial therapy with the hope of preventing further increases in bacterial resistance among otopathogens. The goals of this article are to incorporate the advances in diagnosis, treatment, prevention and management of sequelae into strategies that optimize the outcome of acute otitis media and limit further emergence of resistant otopathogens.

Key words: otitis media; re-evaluation of diagnosis and treatment in present; child

I. ETIOLOGIE

Un studiu clinic – în faza a III-a – cu PVC7 (*seven-valent pneumococcal conjugate vaccin*) efectuat în Finlanda a demonstrat o reducere la 55% a episoadelor de otită medie acută secundar vaccinului conjugat pneumococic – serotipurile 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F și 23F – și o reducere în general de 34% a otitei medii pneumococice (Eskola și colab, 2001).

Comparația otopatogenilor puși în evidență prin timpanocenteză la copiii imunizați cu cazuri control a demonstrat o deplasare/schimbare de proporție a bolii cauzate de *S. pneumoniae*, *H. influenzae nontipabil* și *Moraxella catarrhalis* (tabelul 1).

Episoadele de otită acută medie, rezultat al serotipurilor vaccinale pentru *S. pneumoniae*, au scăzut, dar boala, rezultat al serotipurilor nonvaccinale, a crescut. *H. influenzae nontipabil* justifică, de asemenea, un număr și o proporție mare a bolii la copiii imunizați. Aceste schimbări/modificări erau observate chiar dacă numai unii dintre copiii din comunitate au fost vaccinați cu PCV 7. Modificările au un potențial mai pronunțat când se utilizează PCV7 la copiii sub vârsta de 2 ani. Mai multe studii efectuate în SUA susțin aceste date. Într-un studiu se constată că proporția de

Tabelul 1

Microbiologia otitei medii acute la copiii imunizați cu PCV7 sau vaccinați/control

Microbiologia otitei medii acute	Nº de episoade	
	PCV7 No (%)	Control No (%)
Pneumococi (toți)	271*	414**
Serotip vaccin		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	107	250
<i>Cross – reactive</i> serotipuri	41	84
Serotipuri nonvaccin	125	95
<i>Hemophilus influenzae</i>	315***	287****
<i>Moraxella catarrhalis</i>	379*****	381**

* Lieberthal și colab, 2004 ; ** Leiberman și colab, 2001;

*** Leibovitz și colab, 2003 ; **** Damoiseaux și colab, 2000;

***** Dowell și colab, 1998

Date din: Eskola J, Kilpi T, Palmu H et al – Efficacy of pneumococcal conjugated vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*, 2001, 344, 403-409.

serogrupuri nonvaccinale de *S. pneumonie* obținute prin timpanocenteză de la copiii cu otită medie a crescut de la 14,8% (13 cazuri din 88) la 36,5% (23 de cazuri din 63) în intervalul 1991-2001 (McEllistrem și colab, 2003). Aproape 50% (7 cazuri din 15) dintre izolatele de *S. pneumoniae* recoltate de la copiii care au primit cel puțin 2 doze de PCV7 erau „izolați nonvaccin serogrup“ în comparație cu numai 20% (26 din 125) din „izolatele de la copii care n-au primit vaccin“. Aceste date sunt concordante cu alte raportări

și demonstrează un declin în „starea de purtători“ al serotipurilor vaccinului *S. pneumoniae* la sugarii și copiii mici și o creștere a stării de purtător a serotipurilor nonvaccinale (Pelton și colab, 2004; Ghaffar și colab, 2004). Evidențierea în continuare a „modificărilor“ în microbiologia otitei medii acute ca rezultat al imunizării universale cu PCV7 a fost raportată în 2 articole. O comparație a microbiologiei otitei medii acute la sugarii cu otită medie acută persistentă sau curentă, realizată prin timpanocenteză într-o perioadă anterioară și posterioară efectuării vaccinului PCV7 (Block și colab, 2004; Casey și colab, 2004) a demonstrat o creștere a bolii, secundară infecției cu *H. influenzae nontipabile* și un declin al episoadelor de infecție pneumococică. Această modificare este în special relevantă, deoarece multe dintre „izolatele“ de *H. influenzae nontipabile* produc β -lactamază (Block și colab, 2004; Casey și colab, 2004).

Care sunt implicațiile acestei tranziții de la boala primară ce rezultă prin serotipurile vaccinului de *S. pneumoniae* în raport cu serotipurile nonvaccinale de *S. pneumoniae* și a creșterii proporționale a bolii ce rezultă din formele nontipabile de *H. influenzae*?

Pentru că cele mai multe serotipuri nonvaccinale de *S. pneumoniae* sunt mai susceptibile la β -lactam și la antibioticele macrolide se postulează că deplasarea/schimbarea în *S. pneumoniae* – otopatogen – va determina o infecție mai sensibilă la agenții antimicrobieni tradiționali.

Concordant cu această ipoteză, un declin de 24% al simptomelor persistente ale otitei medii acute și al insuficienței tratamentului a fost observată într-un studiu efectuat după introducerea PCV7 (Casey și colab, 2004). Alți investigatori au observat un declin în ceea ce privește episoadele de otoree cronică la copiii aborigeni (băștinași) imunizați cu PCV7 în comparație cu controalele istorice ce sugerează o evoluție mai puțin severă a bolii, poate ca rezultat al „schimbării“ în otopatogeni, cu privire la serotipurile nonvaccinale ale *S. pneumoniae* și *H. influenzae nontipabile*. Este, de asemenea, crucial de a anticipa că susceptibilitatea serotipurilor nonvaccinale ale *S. pneumoniae* nu va rămâne scăzută. Porat și colab. (2004) raportează redresarea serotipurilor de *S. pneumoniae* nonvaccinale din urechea medie a copiilor cu otită medie acută care nu erau sensibile la penicilină. Finkelstein (2004) a observat, de asemenea, o creștere la nonvaccinați a izolatelor de *S. pneumoniae* penicilino-nonsensibile în nazofaringe, la copiii din Massachusetts, după introducerea PCV7.

1. Insuficiența tratamentului și recurențele precoce

Sensibilitatea antibacteriană a agentului patogen responsabil de insuficiența răspunsului la terapie este

influențată de: antibioticul utilizat în tratamentul infecției anterioare și de „timing-ul“ recurenței. Recurențele precoce sunt mai probabil datorate agentului patogen original în comparație cu recurențele ce apar mai tardiv.

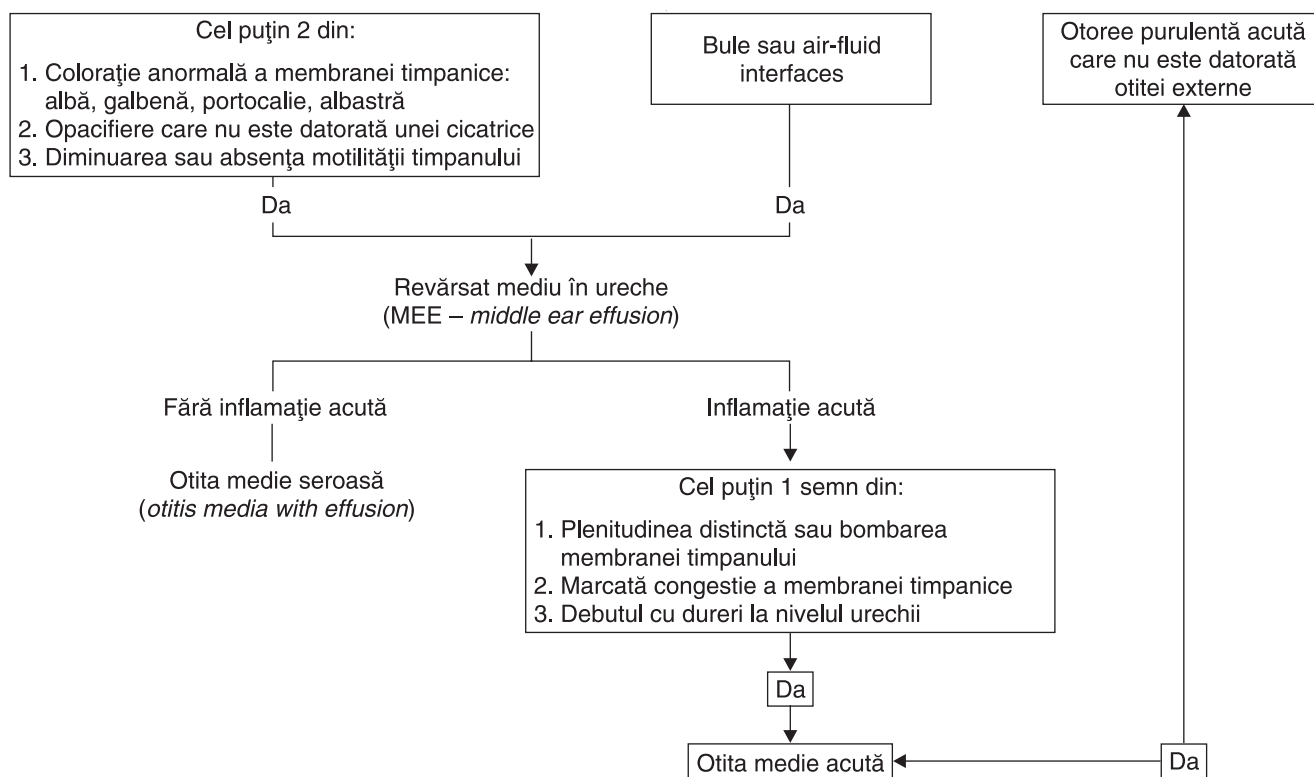
Într-un studiu, 26 din 39 (41%) au recurențe ce apăreau în cursul a 7 zile de terapie completă, fiind datorate unui patogen original, în timp ce numai 1 din 10 (10%) au recurențe între ziua a 22-a și a 28-a după terapia completă, fiind datorate aceleiași bacterii (Leibovitz și colab, 2003).

Episoadele recurente de otită medie acută sunt frecvent datorate otopatogenilor multi-drog rezistenți care persistă în rinofaringe după terapia cu antibiotice (Leibovitz și colab, 2004). *H. influenzae nontipabil producător de β -lactamază* a devenit cel mai comun otopatogen recoltat de la copiii care nu răspund la terapie, în special când amoxicilina în doze mari sau amoxicilin-clavulanate erau prescrise inițial. Aceste tratamente nu eradică sau nu previn colonizarea cu *H. influenzae nontipabil, producător de β -lactamază*.

II. MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI DIAGNOSTICUL OTITEI MEDII ACUTE

1. Diferențierea otitei medii acute de otita medie seroasă

Până de curând, o atenție redusă a fost dată diferențierii otitei medii acute de otita medie seroasă (Pelton, 2005). Parțial, această situație este rezultatul studiilor otitei medii seroase care se vindecă după miringotomie și inserția unui tub de timpanostomie. Retrospectiv, absența celulelor inflamatorii și lipsa unui răspuns substanțial la terapia antimicrobiană sugerează, cu evidență, prezența bacteriei în substanța lichidiană cleioasă observată în cursul efectuării timpanostomiei. Insuficiența de a diferenția otita medie acută de otita medie seroasă (*otitis media with effusion*) contribuie la utilizarea excesivă de antibiotice la copiii cu o afecțiune a urechii medii ușoară – medie, ajungând la 2,5 prescrieri pe an la copiii cu vârstă sub 3 ani în 1996 (Finkelstein și colab, 2003). Ghidul Academiei Americane de Pediatrie, publicat în 2003, sugerează principiile pentru „îmbunătățirea/ameliorarea“ diagnosticului de otită medie acută (figura 1). Prezența unui „revărsat“ în urechea medie este un criteriu decisiv crucial. Acest „revărsat“ poate fi confirmat prin existența unui nivel aer/fluid, „bule“ de aer în spatele membranei timpanice sau de reducerea mobilității când se efectuează pneumo-otoscopia sau de o timpanogramă tip B. Ca adaos la revărsatul din urechea medie, diagnosticul de otită medie acută necesită un debut recent al semnelor și simptomelor de inflamație acută, cum ar fi dureri de urechi accentuate la tracțiunea

**Figura 1**

Criteria de diagnostic ale otitei medii acute și otitei medii seroase (după Hoberman și colab, 2002), *Clin Pediatr*, 2002, 141, 373-390

urechii sau o bombare a membranei timpanice. Dacă cele mai obișnuite dintre manifestările clinice sunt durerile de urechi și la tracțiunea urechii, cea mai probabilă probă pentru diagnostic este prezența de bacterii otopatogene în urechea medie. Într-un studiu (Pelton, 1998, 2005), aproximativ 85% dintre copiii cu dureri de urechi și la tracțiunea acestora sau bombarea ori congestia extremă a membranei timpanice prezintă culturi pozitive bacteriene în „lichidul” obținut prin timpanotomie/paracenteză a timpanului. În contrast, la copiii cu simptome nespecifice (febră și iritabilitate), agenții bacterieni patogeni erau prezenți la timpanocenteză în aproximativ 50% (Pelton, 1998).

Concluzia este că, cu cât este mai puțin probabil ca un copil să aibă otită medie bacteriană, cu atât mai puțin probabil pacientul va beneficia de terapia antibacteriană. Peste 90% dintre copiii cu otită medie acută nonbacteriană sunt vindecați sau ameliorați în curs de 10 zile printr-o terapie suportivă (Dagan, 2004). Implicațiile diagnosticului incorect/inexact nu pot fi exagerate, deși magnitudinea/importanța problemei nu a fost studiată extensiv. Unele date informative au fost totuși publicate. Blomgren și colab. (2004) au observat în 50% dintre cazuri declinul în episoadele de otită medie în Finlanda, când un medic senior rezident a efectuat examinările timp de 6 luni, în comparație cu numărul de episoade din aceeași populație, diagnosticați de medicul clinician de familie în primele 6 luni.

Pichichero și Poole (2001) au constatat că pediatrii clasifică greșit, în mod frecvent, leziunile urechii medii la examenul otoscopic, în cazurile de otită medie acută, otită medie seroasă și în cazurile normale la examenul timpanului. La copil, rezultatele incorecte ale examenelor otoscopice cresc riscul efectelor adverse, iar la nivelul comunității realizează avantaje selective în cazul otopatogenilor cu reducerea sensibilității la antibiotice.

2. Corelațiile manifestărilor clinice cu otopatogenii bacterieni specifici

Diverse studii au încercat să coreleze semnele și simptomele prezentate de otita medie acută cu otopatogenii constatați la timpanocenteză (Leibovitz și colab, 2003; Rodriguez și colab, 1999; Palmu și colab, 2004).

Dagan și colab. (1998) au utilizat un sistem de scor bazat pe febră, iritabilitate, durere la tracțiunea urechii, „bombarea” și congestia membranei timpanice, pentru a evalua asocierea între severitatea și specificitatea etiologiei bacteriene. Rodriguez și Schwartz (1999) au utilizat un scor constituit din febră, durere și severitate a modificărilor membranei timpanului.

Palmu și colab. (2004) au analizat, de asemenea, spectrul de semne și simptome valabile pentru diagnostic. În general, boala, rezultat al *S. pneumoniae* se asociază cel mai frecvent cu semne și simptome severe; cu toate acestea, valoarea predictivă joasă

limitează utilitatea clinică a acestei asocieri. Cel mai util indicator clinic al prezenței unui patogen specific a fost considerat asocierea între semnele de conjunctivită și infecția cauzată de *H. influenzae* nontipabil. Această observație a fost descrisă anterior de Boder (1982) și se referă la sindromul otită – conjunctivită.

III. EVOLUȚIA OTITEI MEDII ACUTE

Otita medie acută este cel mai frecvent o complicație a unei infecții virale a tractului respirator superior, fiind rezultatul unui exsudat inflamator în cavitatea urechii medii. Peste 70% dintre episoade sunt cu culturi pozitive traduse printr-un exsudat purulent în interiorul urechii medii, cu „urme“ fie mucoide, fie seroase (Palmu și colab, 2004). Febra, mai mare de 38°C, este prezentă în aproximativ 1/3 dintre episoade; durerea de urechi sau la tracțiunea urechii este întâlnită la peste jumătate dintre cazuri; neliniștea, agitația în cursul somnului, țipătul excesiv sunt observate în 3/4 dintre cazuri (Palmu și colab, 2004).

Complicațiile supurative ale otitei acute medii sunt rare în prezent în SUA, deși date mai recente sugerează o creștere în apariția mastoiditei în asociere cu *S. pneumoniae* multidrog – rezistent (Dhooge și colab, 1999; Bahadori și colab, 2000; Ghaffar și colab, 2001). Un studiu retrospectiv pe 10 ani (1990-2000) în Finlanda a identificat numai 33 de copii cu complicații supurative ale otitei medii acute; 32 erau intratemporal și 1 caz era intracranian (Leskinen și colab, 2004). Copiii mai mici de 2 ani aveau un risc de 4 ori mai mare (3,6 din 100.000 pe an) în comparație cu copiii între 2 și 14 ani. Se consideră că rata mică de complicații supurative observată reflectă beneficiile imunizării cu vaccinul Hemophilus conjugat, declinul virulenței infecției cu grupul A streptococic în ultimii 50 de ani și introducerea terapiei antimicrobiene eficiente în otita medie acută. Cele mai frecvente complicații ale otitei medii acute sunt, în mod curent, persistența de lichid în urechea medie și perforația timpanului.

Kacmarynski și colab. (2004) au revizuit complicațiile copiilor cu otită recurentă sau persistentă sub vârsta de 10 ani, înaintea inserției tubului de timpanostomie, între iunie 1999 și decembrie 2000. Printre așa-zișii copii sănătoși, 24,5% prezentau perforație timpanică persistentă, 21,1% aveau tulburări de vorbire sau limbaj întârziat, 78,8% erau cu un auz moderat scăzut, mai mare de 20 db, 0,7% cu dificultăți de echilibru și 0,7% cu *tinnitus* cronic. Rezoluția acestor semne și simptome acute ale otitei medii acute și *managementul* persistenței lichidului în urechea medie și complicațiile sale au constituit probleme de *management* ale copiilor cu otită medie acută.

1. Rezoluția semnelor și simptomelor acute

În 1991, Kaleida și colab. (*Pediatrics*, 1991) au raportat că antibioticele erau mai eficiente în terapia otitei medii acute decât drenajul mecanic prin miringotomie. Antibioticele, antibioticele asociate cu miringotomie și miringotomia singură au fost comparate la copiii de peste 2 ani cu boală severă (febră mare cu otalgie semnificativă). Rata de insuficiență a terapiei la grupul la care s-a efectuat doar miringotomie (23%) era de peste 5 ori mai mare decât rata de insuficiență la copiii tratați cu antibiotice (tabelul 2). Diferențele în ceea ce privește evoluția erau mai puțin dramatice totuși la copiii care prezentau numai simptome minime (absența febrei sau febră mică și ușoară otalgie). Rata de insuficiență a răspunsului clinic la cei tratați cu antibiotice și la grupul *placebo* era de 3,9% și respectiv 7,7% (tabelul 2).

Două studii recente au evaluat valoarea terapiei antibiotice la copiii cu otită medie acută. Într-unul dintre studii, terapia imediată cu antibiotice era comparată cu terapia întârziată cu antibiotice sau cu terapia suportivă izolată (Little și colab, 2001). O mare proporție de copii „randomizați“ cu terapie antibiotică precoce erau fără simptome la fiecare control în cadrul monitorizării *follow-up*. Autorii concluzionau că „beneficiul“ era aparent în grupul cu terapie precoce numai după primele 24 de ore, dar nu justifică terapia de rutină precoce pentru otita medie acută. În al doilea studiu în care se comparau tratamentul cu amoxicilina cu terapia placebo, durata medie a febrei la grupul cu tratament activ era redus cu o zi (2 versus 3 zile) și consumul de analgezice era mai mare la grupul *placebo* în cursul primelor 10 zile (Damoiseaux et al, 2000). Autorii conchid, de asemenea, că astfel de diferențe nu justifică terapia de rutină a otitei medii acute comparativ cu terapia cu antibiotice (Damoiseaux et al, 2000). Într-un studiu cu utilizarea criteriilor obiective de diagnostic ale otitei medii acute, copiii cu boală ușoară (definită printr-un scor sub percentila 50 a severității simptomelor) erau trecuți pe o terapie imediată

Tabelul 2

Insuficiența tratamentului inițial în cazurile de otită medie severă și non-severă: amoxicilină versus placebo/miringotomie izolată*

Clasificare	Insuficiența terapiei inițiale		
	Amoxicilină %	Placebo %	Risc relativ
<i>Otita medie acută non-severă</i>			
Vârsta > 2 ani	6,5	9,8	
Vârsta ≥ 2 ani	0,5	5,5	
La ambele grupe	3,9	7,7	2
<i>Otita medie acută severă</i>			
Vârsta ≥ 2 ani	3,6	23,5	6,5

* Cu sau fără miringotomie în categoria otita medie acută severă

cu un antibiotic sau la urmărirea clinică atentă/cu precauție („watchful waiting“) (McCormick și colab, 2004). La un grup de 126 de copii sub vârsta de 2 ani, „watchful waiting“ a fost asociat cu o creștere de 2 ori a insuficienței terapiei sau cu recidive. Nu s-a observat nici o diferență în evoluție, în ziua a 30-a, la copiii cu otită medie acută, formă ușoară și cu vârsta peste 2 ani. În comparație cu absența terapiei antimicrobiene există evidența că terapia cu antibiotice instituită imediat la copiii cu otită medie acută determină o mai rapidă rezoluție a bolii simptomatice și o reducere a ratei de insuficiență terapeutică sau a recidivelor. Beneficiile sunt cele mai clare la copiii de peste 2 ani cu simptome severe. Ghidul de terapie al otitei medii acute al AAP (Academia Americană de Pediatrie) sunt consecvente cu aceste studii. AAP sugerează că *urmărirea clinică atentă/cu precauție* („watchful waiting“) trebuie luată în discuție numai la copiii cu simptome minime și la cei peste vârsta de 2 ani (Lieberthal și colab, 2004).

2. Corelații între datele microbiologice și datele clinice

Terapia antibacteriană eficientă realizează eradicarea otomatogenilor din urechea medie mult mai rapid decât *placebo* sau *terapia ineficientă* (Schaad, 2004; Dagan și colab, 1998).

Bazați pe studii riguroase de timpanocenteză dublă, s-a observat, în mod repetat, că urechea medie este sterilizată în curs de 3-5 zile de la inițierea unei terapii adecvate cu antibiotice.

Dagan și colab. (1998) au raportat că peste 95% dintre otomatogeni sunt eradicați când sunt prescrise doze mari de amoxicilină – clavulanat sau o quinolonă. În contrast, mai puțin de 50% dintre „izolatele“ de *H. influenzae* nontipabile sunt eradicate dacă un antimicrobian cu activitate insuficientă pe *Hemophilus* este administrat și mai puțin de 20% dintre „izolatele“ de *S. pneumoniae* sunt eliminate când se utilizează în terapia otitei medii acute un macrolid la care *S. pneumoniae* este *multidrug resistant* (Dagan și colab, 1998; Piglansky și colab, 2003; Leibovitz și colab, 2003; Carlin și colab, 1991). Corelațiile între evoluția microbiologică și evoluția clinică sunt incomplete, totuși,

situație ce determină unele controverse care trebuie să fie privite de la nivelul cel mai înalt (Lieberthal și colab, 2004). Unele studii au încercat să coreleze relațiile dintre eradicarea microbiologică și „alinarea“ simptomelor. Riscul relativ al persistenței simptomelor la sfârșitul terapiei (insuficiență clinică) a fost constatată a fi de 5-14 ori mai mare la copiii la care nu se eradică otomatogenii bacterieni din urechea medie după 4-6 zile de tratament cu antibiotice (Dagan și colab, 1998; Piglansky și colab, 2003; Lieberman și colab, 2001) (tabelul 3).

Dagan și colab. (1998) relatează că pacienții copii cu otită medie acută la care otomatogenii persistă în urechea medie în zilele 4-6 de terapie antibiotică prezintă un scor înalt al simptomelor clinice (ex: febră, iritabilitate, bombarea membranei timpanului) în comparație cu copiii la care conținutul/exsudatul din urechea medie este steril. Studiile efectuate demonstrează că ameliorarea clinică este rapidă dacă copiii sunt tratați cu antibiotice, care determină sterilizarea precoce a exsudatului din urechea medie.

3. Rolul „urmăririi clinice atente“ („watchful waiting“)

Diminuarea complicațiilor supurative ale otitei medii acute și scăderea numărului de copii cu otită medie cronică au fost atribuite folosirii de rutină a antibioticelor în aceste infecții în SUA, în ultimii 50 de ani. Controversele privind beneficiile terapiei antibiotice de rutină, dar și realizarea posibilă a rezistenței bacteriilor otomatogene la terapia cu antibiotice, au fost puse în discuție.

Meta-analizele „trialurilor clinice *placebo-controlled*“ ale terapiei antimicrobiene în otita medie acută au sugerat că mulți copii necesită terapie cu antibiotice pentru realizarea unui mic beneficiu în evoluție (Rosenfeld și colab, 1994; Rosenfeld și colab, 2003). În Olanda, terapia simptomatică (antipiretice și analgezice) fără utilizarea de antibiotice este recomandată în formele nontoxice de otită medie acută, la copiii cu vârsta de 6 peste luni. Bazați pe această practică, investigatorii olandezi au ajuns la concluzia că, deși rezoluția simptomelor precoce este cea mai frecventă cu terapia cu amoxicilină, beneficiul nu este suficient

Tabelul 3
Evoluția otitei medii acute la copiii cu și fără sterilizarea exsudatului din urechea medie în zilele 4-6 de la debutul terapiei

Studii	Evoluția microbiologică în zilele 4-6	Insuficiență clinică la finele terapiei (%)	Riscul relativ al sterilizării culturilor pozitive la copii
Carlin și colab. (1991)	Culturi +	38	5,4
	Culturi –	7	
Dagan și colab. (1998)	Culturi +	37	12,3
	Culturi –	3	
Piglansky și colab. (2003)	Culturi +	21	> 14
	Culturi –	0	

de mare pentru recomandarea de rutină a utilizării antibioticelor la fiecare copil cu otită medie acută (Damoiseaux RAM J et al, 2000). Ghidul *Academiei Americane de Pediatrie* pentru tratamentul otitei medii acute include opțiunea „urmăririi clinice atente – watchful waiting“ – a copiilor peste vârsta de 2 ani cu otită medie acută.

IV. TERAPIA OTITEI MEDII ACUTE

1. Selecția terapiei inițiale

Otita medie acută este tratată uzual în mod empiric, deoarece rar este identificat în practica clinică otopatogenul specific prin timpanocenteză (tabelul 4).

Culturile obținute din exsudatul nazofaringian pot reflecta etiologia otitei medii acute, deoarece bacteriile patogene ajung în urechea medie după ascensiunea din nazofaringe. În mod tipic, nazofaringele conține mulți otopatogeni, totuși specificitatea acestor culturi este limitată. Etiologia specifică a otitei medii acute nu poate fi precizată cu siguranță pe baza datelor clinice; cu toate acestea, clinicianul poate stabili dacă sugarul este la risc crescut pentru boală, rezultat al unui otopatogen rezistent la antibiotice. Studii repetate au identificat ca elemente de risc pentru infecția cu *S. pneumoniae* multi-drog rezistent (Dowell și colab, 1999; Dowell și colab, 1998): expunerea recentă la antibiotice; vârsta tânără; îngrijirea într-o unitate „de zi“; rezidența într-o comunitate cu rată crescută de rezistență antimicrobiană.

În acest context, termenul rezistență multidrog se referă la observația că izolatele de *S. pneumoniae* rezistente la antibioticele β -lactam au o probabilitate înaltă de rezistență la mutiplele clase de antibacteriene, ce includ macrolidele și trimethoprim-sulfamethazolul (Little și colab, 2002). În absența factorilor de risc

este foarte probabil că otopatogenii susceptibili/sensibili vor fi prezenți și amoxicilina va realiza un succes.

Ghidurile *Academiei Americane de Pediatrie* sugerează că severitatea infecției trebuie să fie luată în discuție în ceea ce privește selecția terapiei antimicrobiene specifice.

AAP recomandă amoxicilina, 90 mg/kg/zi, administrată în două prize pe zi, ca antibiotic de alegere în terapia inițială la cei mai mulți copii cu otită medie acută (Lieberthal și colab, 2004). Elementul major al eficienței antibioticelor β -lactam este durata de timp în care concentrația medicamentului în urechea medie depășește concentrația minimă inhibitorie (MIC – *minimal inhibitory concentration*) pentru un patogen dat (Craig, 1998). În general, *effective bacterial killing* apare când concentrația serică depășește MIC40-50% în intervalul de dozare (Craig, 1998). Printre antibioticele β -lactam, numai „high-dose“ de amoxicilină pe cale orală și ceftriaxonul pe cale intramusculară ating concentrații destul de „înalte“ la nivelul urechii medii pentru a excede MIC la toți copiii cu otită medie acută cu *S. pneumoniae*, care sunt sensibili intermediar la penicilină și la multe, dar nu la toate tulpinile foarte rezistente și la tulpinile nontipabile de *H. influenzae* care nu produc β -lactamaze. *Cefuroxime axetil*, *cefprozilul* și *cefprozime* reprezintă alternative la amoxicilină în doze mari; totuși, fiecare agent antibacterian atinge concentrații suficiente în urechea medie, ce este eficient numai la aproximativ 50% dintre izolatele de *S. pneumoniae*, care sunt sensibile intermediar la penicilină. De asemenea, cefprozilul are o activitate limitată împotriva tulpinilor de *H. influenzae* nontipabile (Jacobs, 2000). Macrolidele în doze curente au o eficacitate limitată în terapia otitei medii acute.

Eradicarea cu succes a otopatogenilor necesită concentrații suficiente extracelulare în urechea medie, cu un regim obișnuit de dozaj. Concentrația în lichidul extracelular al urechii medii al macrolidelor sunt sub MIC pentru aproape toate tulpinile nontipabile de *H. influenzae* și izolatele de *S. pneumoniae* care demonstrează fie eflux, fie mecanisme ribozomale de rezistență. Macrolidele sunt capabile să sterilizeze urechea medie numai în cazul izolatelor de *S. pneumoniae*, care sunt foarte sensibile în prezent.

Amoxicilin-clavulanatul este o alternativă în terapia inițială a copiilor cu boală „severă“ (temperatură peste 102°F și otalgie importantă). Amoxicilina este ineficientă în izolatele de *H. influenzae* nontipabile, producătoare de β -lactamază. Deoarece amoxicilin-clavulanat rezistă distrucției prin β -lactamază, acest antibiotic este eficient în eradicarea infecției urechii medii cauzate de toate izolatele nontipabile de *H. influenzae* (Piglansky și colab, 2003; Dagan și colab, 2000). Deși ghidurile AAP (*Academiei Americane de Pediatrie*)

Tabelul 4

Tratamentul cu antibiotice la copiii cu un episod inițial sau necomplicat al otitei medii acute (după Pelton, 2005 – modificat după Lieberthal și colab, 2004)

Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, dureri otice sau ambele	Tratamentul episodului inițial cu agenți antibacterieni	
	Recomandări	Alternative în caz de alergie la penicilină
Nu	Amoxicilină 80-90 mg/kg/zi	<i>Nontip I</i> Cefdinir Cefuroxime Cefprozime <i>Tipul I</i> Azithromicină Clarithromicină
Da	Amoxicilină – Clavulanat 90/6,4 mg/kg/zi	<i>Nontip I</i> Ceftriaxon (3 zile)

recomandă amoxicilin-clavulanatul ca terapie inițială numai pentru copiii cu boală severă, creșterea prevalenței otitei medii acute, rezultat al asocierii izolatelor nontipabile de *H. influenzae* cu imunizarea universală PCV7, poate justifica utilizarea de amoxicilin-clavulanat ca terapie de primă linie în viitor. Evaluarea în continuare a insuficienței ratei terapeutice după utilizarea de amoxicilină este necesar de a fi evaluată ca relativă *versus* amoxicilin-clavulanate ca terapie inițială.

Terapia inițială la un copil cu tipul I de alergie la penicilină (urticarie, spasm laringian, *wheezing* sau anafilaxie) este o provocare curentă. Alegerea alternativă a claselor de antimicrobiene este limitată de o substanțială prevalență a rezistenței. Macrolidele, incluzând azithromicina și clarithromicina, demonstrează *in vitro* o activitate împotriva celor mai multe izolate pneumococice; totuși, 25%-40% dintre izolatele de *S. pneumoniae* au MICs (concentrații minime inhibitorii) prea „înalte” pentru ca acești agenți să fie eficienți (Dagan și colab, 2000). Rezistența la trimethoprim-sulfamethoxazole a *S. pneumoniae* și *H. influenzae* nontipabile este substanțială în cele mai multe comunități (Pelton și colab, 2004). Ghidurile AAP confirmă limitarea potențială a acestor agenți, dar recomandă utilizarea lor ca o foarte bună alternativă.

La un copil cu o „afectare” severă, o combinație de agenți antibacterieni ca și clindamicina (pentru *S. pneumoniae*) și sulfasoxazolul (pentru *H. influenzae* nontipabile) pot fi eficiente.

În contrast cu alte macrolide, clindamicina este eficientă pentru izolatele de *S. pneumoniae* cu mecanism de eflux al rezistenței și menținerea activității la aproximativ 90% dintre izolatele de *S. pneumoniae* în SUA.

Analgizia trebuie utilizată la copiii cu otită medie acută. O serie de studii sugerează că *ibuprofenul* sau *acetaminophenul* sunt eficiente (Bertin și colab, 1996). Agenții topici (ex: Auralgan Otic) poate, de asemenea,

fi eficiente în terapia durerii de urechi la copiii cu otită medie acută (Hoberman și colab, 1997). La copiii cu dureri severe, miringotomia este o metodă eficientă pentru calmarea otalgiei.

2. Terapia antimicrobiană la un copil care „nu răspunde” la terapia inițială sau prezintă o recurență precoce

Două studii au evaluat microbiologia otitei medii acute la copiii care nu au răspuns la terapia inițială (tabelul 5) (Block și colab, 2004; Casey și colab, 2004).

Infecția în cazurile în care otita medie acută nu răspunde favorabil la terapia inițială este realizată de o serie de otopatogeni cu sensibilitate redusă la agenții antibacterieni. *H. influenzae* nontipabil, producător de β -lactamază, este agentul patogen predominant întâlnit în special la copiii tratați cu amoxicilină, cefdinir sau cefpodoxime. *S. pneumoniae* este constatat într-o proporție mică de cazuri. Dagan și colab. (2001), Leibovitz și colab. (2000) au demonstrat că amoxicilin-clavulanat în doze mari și regimul multidoză al ceftriaxonei sterilizează urechea medie la peste 95% dintre copiii cu oricare din cei 2 patogeni (*H. influenzae* și *S. pneumoniae*) prezenți. Ghidurile AAP sunt concordante cu aceste observații. Opțiunile sunt limitate pentru tratamentul unui copil cu tipul I de alergie la penicilină și semne și simptome severe persistente sau recurență precoce a otitei medii acute. Efectuarea timpanocentezei care realizează o ameliorare simptomatică a durerii otice și definește etiologia este o opțiune. Combinația terapiei cu clindamicină și sulfonamide poate fi eficientă dar este limitată de necesitatea a multiple doze din fiecare agent antibacterian, administrate zilnic. Folosirea unei *quinolone* este o altă opțiune potențială. Studiile efectuate cu folosirea *gatifloxacinii* demonstrează o activitate *in vitro* împotriva tuturor izolatelor de *H. influenzae* non-tipabile și a peste 98% dintre cazurile de infecție cu *S. pneumoniae*, cu o rapidă sterilizare și rezoluție clinică a infecției urechii medii, rezultat al unuia dintre acești doi agenți patogeni (Leibovitz și colab, 2003).

Tabelul 5

Tratamentul cu antibiotice la copiii cu otită medie acută care nu au răspuns la tratamentul inițial (după Pelton, 2005, modificat după Lieberthal și colab, 2004)

Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$, severă otalgie sau ambele	Tratamentul considerat insuficient la 48-72 de ore după terapia inițială cu agenți antibacterieni	
	Recomandări	Alternative în caz de alergie la penicilină
Nu	Amoxicilină – Clavulanat 90/6,4 mg/kg/zi	<i>Nontip I</i> Ceftriaxon 3 zile <i>Tipul I</i> Clindamicină plus sulfonamide
Da	Ceftriaxone 3 zile	Timpanocenteză Clindamicină plus sulfonamide

3. Otita medie acută la un copil cu tub de timpanostomie

Otoreea acută este cea mai comună complicație după inserția tubului de timpanostomie. *S. pneumoniae* și *H. influenzae* nontipabil sunt cei mai comuni agenți patogeni asociați cu otoreea acută prin tubul de timpanostomie. *Stafilococul aurii* și *Pseudomonas aeruginosa* sunt agenți patogeni ocazionali, în aceste circumstanțe. O proporție în creștere a izolatelor de *S. aureus*, chiar a izolatelor din comunitate, sunt rezistente la methicillin. Amoxicilina este, în general, eficientă în terapia otoreei acute prin tubul de timpanostomie. În

comparație cu placebo, amoxicilina determină un *clearance* rapid al bacteriilor patogene și o scurtare a duratei otoreei (Ruohola și colab, 2003).

O alternativă la terapia antibacteriană pe cale orală este *suspensia topică otică*, fie de *ofloxacin*, fie de *ciprofloxacin*. Ambii agenți antibacterieni au demonstrat eficacitate, având un spectru larg de activitate, care include *Pseudomonas*, *Staphylococcus quinolono – sensibil* și exercitând în mică măsură o acțiune selectivă asupra florei nazofaringiene (Roland și colab, 2004; Dohar și colab, 1999). Vancomicina pe cale topică (în 25mg/ml) sub formă de soluție pare să fie eficientă când *S. aureus methicillin* rezistent este agentul etiologic presupus (Hwang și colab, 2002).

4. Terapia otitei medii acute seroase (*otitis media with effusion*)

Managementul otitei medii acute seroase (otitis media with effusion – OME) continuă să fie dezbătut. Studii recente, incluzând o meta-analiză, nu au reușit să demonstreze întârzierea semnificativă a limbajului sau afectarea cognitivă la copii altfel sănătoși cu o persistentă „efuziune“ în urechea medie și cu rezoluție spontană ce apare în cele mai multe cazuri (Paradise și colab, 2003; Roberts și colab, 2004). Managementul otitei medii seroase cu plasarea unui tub de timpanostomie poate să nu fie benign. Consecințele „plășării“ tubului pot include otoreea recurentă, persistența perforației, dezvoltarea de țesut de granulație, otită medie cronică și cholesteatom (Rosenfeld și colab, 2004). Repetatele inserții ale tuburilor de timpanostomie au fost, de asemenea, asociate cu pierderea ușoară a auzului, incluzând o componentă neurosenzorială (Daly și colab, 2000). Ghidurile de *management* ale OME publicate de *Academia Americană de Pediatrie* și de *Academia Americană de Otolaringologie* (Rosenfeld și colab, 2004), accentuează necesitatea identificării copiilor cu risc de tulburări de vorbire, de limbaj și cognitive prezente precoce în evoluția bolii. Ghidurile atrag atenția că unele dintre manifestările senzoriale, fizice, cognitive sau comportamentale pot crește riscul dificultăților de dezvoltare a copiilor cu otită medie seroasă (Daly și colab, 2002) și prezența acestora trebuie să justifice o intervenție precoce. Ghidurile recomandă testarea precoce a auzului și evaluarea limbajului și inserția unui tub de timpanostomie în aceste situații. Pentru copiii altfel sănătoși, urmărirea clinică atentă (*watchful waiting*) timp de 6 luni, cu evaluarea auzului la 3 luni interval, este recomandată.

Intervenția primară pentru otita medie seroasă (*otitis media with effusion*) este chirurgicală; antihistaminicele și decongestionantele sunt ineficiente și terapia cu antibacteriene sau corticosteroizi nu determină beneficii

de durată (Rosenfeld și colab, 2004). Inserția tubului de timpanostomie pentru copiii altfel sănătoși este recomandată când scăderea auzului persistă la 40 db sau tulburările de somn se asociază cu dureri auriculare intermitente, și cu senzație de plenitudine în ureche... Inserția tubului de timpanostomie determină ameliorarea auzului, o scădere a zilelor cu „serozitate“ în urechea medie și un declin în episoadele recurente de otită medie acută.

Adenoidectomia este frecvent efectuată ca o metodă asociată cu plasarea tubului de timpanostomie la copiii peste 2 ani care necesită reinserția tubului după o extruzie spontană (Rosenfeld și colab, 2004). Adenoidectomia pare să reducă necesitatea de inserție a tubului consecutivă. Tonsilectomia singură și miringotomia singură nu sunt intervenții eficiente pentru OME (*otitis media with effusion*).

V. PREVENIREA OTITEI MEDII ACUTE

Scopurile prevenției otitei medii acute constau în reducerea esențială a bolii urechii medii în cursul perioadelor vulnerabile de dezvoltare a vorbirii și limbajului.

Studiile epidemiologice identifică: debutul bolii precoce, în primul an de viață; istoricul familial; riscul de infecții recurente frecvente (Daly și colab, 2002; Daly și colab, 2000). Deși nu este posibil de a modifica acești factori, există o serie de factori de risc de mediu care cresc probabilitatea infecțiilor respiratorii și consecutiv otitei medii.

Studii recente identifică „îngrijirile“ zilnice ale copiilor ca un risc major. Ipotetic, modificarea mediului de „îngrijire“ zilnică poate reduce frecvența otitei medii acute. Alimentația la sânul mamei/alimentația naturală, în primele 6 luni de viață, pare să întârzie vârsta de debut a otitei medii acute. Alți factori de risc pentru otita medie acută care pot fi modulați, în scopul reducerii frecvenței infecțiilor recurente, includ: excluderea contactului pasiv cu fumul de țigară și a cuptoarelor ce folosesc lemne de foc în interiorul camerei în care stau copiii în perioada rece a anului.

Profilaxia cu antibiotice poate fi eficientă în „reducerea“ frecvenței otitei medii acute la copiii cu susceptibilitate la otită (otitis-prone) (Pelton, 2005). Deoarece utilizarea cronică a antibioticelor poate determina apariția de otopatogeni drog-rezistenți se notează o dramatică reducere, în aceste situații, a utilizării acestei terapii (Casselbrand și colab, 1992; Williams și colab, 1993).

În prezent, profilaxia cu antibiotice trebuie luată în discuție numai la copiii sever afectați, cu multiple episoade de otită medie acută, ce apar în decursul unei perioade scurte de timp. Prezența episoadelor

recurente pe o perioadă limitată de timp nu este curativă și cel mai frecvent episoadele recurente reapar când profilaxia este întreruptă.

Utilizarea *vaccinului influenza* s-a demonstrat că reduce frecvența otitei medii acute în cursul sezonului dominat de infecțiile virale respiratorii (Clements și colab, 1995; Belshe și colab, 2000).

Rolul unei anterioare infecții cu *virusul influenza* în realizarea de cazuri de otită medie acută este relativ mic; cu toate acestea, o reducere substanțială a otitei medii acute nu este observată la copiii imunizați (Hoberman și colab, 2003). Două studii demonstrează clar o reducere în frecvența episoadelor de otită medie acută cu *S. pneumoniae* la copiii care au fost imunizați cu vaccinul pneumococic conjugat și o reducere la

nivelul comunității a episoadelor de otită medie acută. În aceste studii, beneficiul general al vaccinării în reducerea otitei medii acute recurente este mic totuși, la nivel individual, la copii (Dagan, 2004; Fireman și colab, 2003).

S-a impus ipoteza că o substanțială reducere a otitei medii acute este observată prin imunizarea unei largi proporții de copii, în raport cu o mică proporție de reducere a otitei medii acute la copiii urmăriți prin „trialuri” în unitățile clinice. Datele sunt încă în finalizare (Pelton, 2005). Imunizarea copilului cu susceptibilitate la infecția otică (*otitis-prone child*) cu vaccin pneumococic conjugat s-a demonstrat a fi urmată în general de un număr mic de episoade de otită medie acută (Veenhoiven și colab, 2003).

BIBLIOGRAFIE

1. Bahadori RS, Schwartz RH, Ziai M – Acute mastoiditis in children: an increase in frequency Northern Virginia. *Pediatr Infect J Dis*, 2000, 19, 212-215.
2. Belsh RB, Gruber WC – Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (Suppl 5), S66-71.
3. Bertin L, Pons G, d’Athis P et al – A randomized double – blind, multicenter controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 1996, 10, 387-392.
4. Block SL, Hecrick J, Harrison CJ et al – Community – wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 829-833.
5. Blomgren K, Pohyavuori S, Poussa T et al – Effect of accurate diagnostic criteria on incidence of acute otitis media in otitis – prone children. *Scand J Infect Dis*, 2004, 36, 6-9.
6. Bodor EF – Conjunctivitis – otitis syndrome. *Pediatrics*, 1982, 69, 695-698.
7. Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA et al – Host factors and early therapeutic response in acute otitis media. *J Pediatr*, 1991, 118, 178-183.
8. Casey JR, Pickickero ME – Change in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 824-828.
9. Casselbrant ML, Kaleida PH, Rockette HE et al – Efficacy of antimicrobial prophylaxis and tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*, 1992, 11, 278-286.
10. Clements DA, Langdon L, Bland C et al – Influenza A vaccine decrease the incidence of otitis media in 6 – to – 30 – month – old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995, 149, 1113-1117.
11. Craig W – Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, 26, 1-12.
12. Dagan R et al – Correlation between bacteriologic eradication and clinical cure in acute otitis media in reply. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 281-282.
13. Dagan R, Hoberman A, Johnson C et al – Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavunolate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20, 829-837.
14. Dagan R, Leibovitz E, Fliss DM et al – Bacteriologic efficacies of oral azithromycin and oral cefaclor in treatment of acute otitis media in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44, 43-50.
15. Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D et al – Early eradication of pathogens from middle ear fluid during antimicrobial agent treatment of acute otitis media is associated with improved clinical outcome. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 776-782.
16. Daly KA, Casselbrant ML, Hoffman HJ et al – Epidemiology, natural history and risk factors. *Ann Otol Rhinolaryngol*, 2002, 111, 19-25.
17. Daly KA, Giebink GS – Clinical epidemiology of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19 (Suppl 5), S31-36.
18. Damoiseaux RAMJ, van Balen FAM, Hoes AW et al – Primary care based randomized double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. *BMJ*, 2000, 320, 350-354.
19. Dhooge IJM, Albers FWJ, Van Cauwenberge PB et al – Intratemporal and intracranial complications of acute suppurative otitis media in children: renewed interest. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1999, 49, S101-114.
20. Dohar JE, Garner ET, Nielsen EW et al – Topical ofloxacin treatment of otorrhea in children with tympanostomy tubes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 125, 537-545.
21. Dowel SF, Butler JC, Giebink SG et al – The Drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. Therapeutic Working Group – Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug – resistant *Streptococcus pneumoniae*. Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 1-9.
22. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al – Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*, 2001, 344, 403-409.
23. Finkelstein JA, Stille C, Nordin J et al – Reduction in antibiotic use among US children 1999 – 2000. *Pediatrics*, 2003, 112, 620-627.
24. Fireman B, Black SB, Shinefield HR et al – Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 10-16.
25. Ghaffar F, Barton T, Lozano J et al – Effect of 7 – valent pneumococcal conjugate vaccine of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first two years of life. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 (7), 930-938.
26. Ghaffar FA, Wördemann M, McCracken Jr H – Acute mastoiditis in children: a seventeen – year experience in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20, 376-380.
27. Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL et al – Efficacy of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290, 1608-1616.
28. Hoberman A, Marchant CD, Kaplan SL et al – Treatment of acute otitis media: consensus recommendations. *Clin Pediatr*, 2002, 41, 373-390.
29. Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA et al – Efficacy of auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1997, 151, 675-678.
30. Hwang JH, Tsai HY, Liu TC – Community – acquired methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* infections in discharging ears. *Acta Otolaryngol*, 2002, 122, 827-830.
31. Kacmarynski DS, Levine SC, Pearson SE et al – Complications of otitis media before placement of tympanostomy tubes in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130, 289-292.

32. **Jacobs MR** – Increasing antibiotic resistance among otitis media pathogens and their susceptibility to oral agents based on pharmacodynamic parameters. *Paediatr Infect Dis J*, 2000, 19, S47-55.
33. **Kaleida PH, Casselbrant ML, Rockette HE et al** – Amoxicillin or myringotomy or both for acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Pediatrics*, 1991, 87, 466-474.
34. **Leiberman A, Leibovitz E, Piglansky L et al** – Bacteriologic and clinical efficacy of TMP/SMX for the treatment of AOM. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20, 260-264.
35. **Leibovitz E, Greenberg D, Piglansky L et al** – Recurrent acute otitis media occurring within one month from completion of antibiotics therapy: relationship to the original pathogen. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 209-215.
36. **Leibovitz E, Libson S, Greenberg D et al** – The presence of *Streptococcus pneumoniae* (Pnc) in nasopharynx (NP) after successful treatment of acute otitis media (AOM) predicts its etiologic role in the next AOM episode. Abstract No. G – 1855-2003. Presented at 44th ICAAC. Washington, DC, October 30, 2004.
37. **Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S et al** – Bacteriologic and clinical efficacy of one day vs. three day intramuscular ceftriaxone for treatment of nonresponsive acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19, 1040-1045.
38. **Leibovitz E, Piglansky L, Raiz S et al** – Bacteriological and clinical efficacy of oral gatifloxacin the treatment of recurrent/non-responsive acute otitis media: an open label, single center, non – comparative, double tympanocentesis study. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 1-7.
39. **Leibovitz E, Satran R, Piglansky L et al** – Can acute otitis media caused by *Haemophilus influenzae* be distinguished from that caused by *Streptococcus pneumoniae*? *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 509-514.
40. **Leskinen K, Jero J** – Complications of acute otitis media in children in southern Finland. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004, 68, 317-324.
41. **Lieberthal AS, Ganiates TG, Cox EO et al** – Clinical practice guidelines: diagnosis and treatment of acute otitis media. *Pediatrics*, 2004, 113, 1451-1465.
42. **Little P, Gould C, Moore M et al** – Predictors of poor outcome and benefits from antibacterial agents in children with acute otitis media: pragmatic randomized trial. *BMJ*, 2002, 325, 22.
43. **Little P, Gould C, Williamson I et al** – Pragmatic randomized controlled trial of two prescribing strategies for childhood acute otitis media. *BMJ*, 2001, 322, 336-342.
44. **McCormick DG, Chonmaitree T, Pittman C et al** – Non-severe acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. Presented at the Pediatric Academy Society, San Francisco, 2004.
45. **Mc Ellistrem MC, Adams J, Mason EO et al** – Epidemiology of acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after licensure of the 7-valent pneumococcal protein conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 2003, 188, 1679-1684.
46. **Palmu AA, Herva E, Savolainen H et al** – Association of clinical signs and symptoms with bacterial findings in acute otitis media. *Clin Infect Dis*, 2004, 38, 234-242.
47. **Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF et al** – Early versus delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media: developmental outcomes at the age of three ears in relation to prerandomization illness patterns and hearing levels. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 309-314.
48. **Pelton SI** – Otoscopy for the diagnosis of otitis media. *Pediatr Infect Dis J*, 1998, 17, 540-543.
49. **Pelton SI** – Otitis media: Re-Evaluation of Diagnosis and Treatment in the Era of Antimicrobial Resistance, Pneumococcal Conjugate Vaccine, and Evolving Morbidity. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 711-728.
50. **Pelton SI, Loughlin A, Marchant CD** – Seven valent pneumococcal vaccine immunization in two Boston communities changes in serotypes distribution and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, 23, 1015-1022.
51. **Pichichero ME, Poole MD** – Assessing diagnostic accuracy and tympanocentesis skill in the management of otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2001, 155, P1137-1142.
52. **Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S et al** – Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 405-412.
53. **Porat N, Barkai G, Jacobs MR et al** – Four antibiotic – resistant *Streptococcus pneumoniae* clones unrelated to the pneumococcal conjugate vaccine serotypes, including 2 new serotypes, causing acute otitis media in southern Israel. *J Infect Dis*, 2004, 189, 385-392.
54. **Roberts J, Hunter L, Gravel J et al** – Otitis media, hearing loss and language learning: controversies and current research. *Dev Behav Pediatr*, 2004, 25, 110-122.
55. **Roberts JE, Rosenfeld RM, Zeisel SA** – Otitis media and speech and language, a meta – analysis of prospective studies. *Pediatrics*, 2004, 113, e 238-248.
56. **Rodriguez WJ, Schwartz RH** – *Streptococcus pneumoniae* causes otitis media with higher fever and more redness of tympanic membranes than *Haemophilus influenzae* or *Moraxella catarrhalis*. *Paediatr Infect Dis J*, 1999, 18, 942-944.
57. **Roland PS, Dohar JE, Lanier BJ et al** – Topical ciprofloxacin/ dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of granulation tissue in children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130, 736-741.
58. **Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ et al** – Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, 130, 95-118.
59. **Rosenfeld RM, Kay D** – Natural history of untreated otitis media. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, editors – Evidence – based otitis media. Hamilton, Ontario: Decker, 2003, 180-198.
60. **Rosenfeld RM, Ventres JE, Carr J et al** – Clinical efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media: meta – analysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr*, 1994, 124, 355-367.
61. **Ruohola A, Heikkinen T, Meurman O et al** – Antibiotic treatment of acute otorrhea through tympanostomy tube: randomized double – blind placebo – controlled study with daily follow-up. *Pediatrics*, 2003, 111, 1061-1067.
62. **Schaad UB** – Correlation between bacteriologic eradication and clinical cure in acute otitis media. *Infect Dis J*, 2004, 23, 281-282.
63. **Veenhoiven R, Bogaert D, Uiterwaal C et al** – Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomized study. *Lancet*, 2003, 361, 2189-2195.
64. **Williams RL, Chalmers TC, Stange KC et al** – Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion: a meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA*, 1993, 270, 1344-1351.